



AquaTIC

ISSN: 1578-4541

igjaugar@upv.es

Universidad de Zaragoza

España

Sánchez Bretaño, Aída

Interacción entre el sistema endocrino y los osciladores circadianos en el carpín (Carassius auratus): regulación de genes reloj en relojes centrales y periféricos por péptidos de origen gastrointestinal y por glucocorticoides.

AquaTIC, núm. 48, 2017, pp. 3-4

Universidad de Zaragoza

Zaragoza, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=49454648002>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

RESUMEN DE TESIS DOCTORAL**Interacción entre el sistema endocrino y los osciladores circadianos en el carpín (*Carassius auratus*): regulación de genes reloj en relojes centrales y periféricos por péptidos de origen gastrointestinal y por glucocorticoides.****Aída Sánchez Bretaña****Directores:**

Dr. Esther Isorna Alonso

Dr. Ángel Luis Alonso Gómez

Defendida el 04/03/2016 en la Universidad Complutense de Madrid.

Realizada en departamento de fisiología animal II de la facultad de biología de la Universidad Complutense de Madrid y la Universidad de Rennes.

Mención Internacional y *Cum laude***Resumen**

Actualmente se considera el sistema circadiano de vertebrados como una red de osciladores comunicados entre sí. En el caso del carpín (*Carassius auratus*), no existe información sobre la localización anatómica de estos osciladores. Además, la comunicación entre ellos es uno de los temas más interesantes en cronobiología y en este sentido se ha descrito al hígado como un posible conector entre el metabolismo energético y el sistema circadiano. En el carpín, estudios previos demuestran la presencia en el hígado de la maquinaria molecular del reloj y su regulación por los ciclos luz/oscuridad e ingesta/ayuno.

Esta Tesis tiene por objetivo estudiar las vías de comunicación entre diferentes osciladores del carpín, con especial atención en el oscilador hepático como una de las conexiones del sistema circadiano con el metabolismo energético. Para ello, en primer lugar, se analizó la distribución anatómica de los diferentes osciladores endógenos, utilizando como indicador la presencia del gen reloj *gper1b*, clonado en esta Tesis; y su funcionalidad, entendida como la ritmidad diaria de la expresión de este gen. Los resultados obtenidos permiten proponer que el sistema circadiano del carpín está formado por una red de osciladores en áreas centrales y periféricas que son funcionales y se encuentran en fase en condiciones de 12 h de luz y 12 h de oscuridad y alimentación fija con la acrofase anticipando la llegada del alimento y la luz, con diferentes amplitudes que sugieren una sensibilidad distinta a las señales.

Además, se analizaron dos señales candidatas a ser entradas del sistema circadiano: ghrelina y glucocorticoides. En el caso de la ghrelina, nuestro estudio anatómico, mediante inmunofluorescencia e hibridación *in situ*, muestra que tanto la ghrelina como el gen de su receptor *ghs-r1a* se expresan en multitud de áreas donde se detectó *gper1b* en el encéfalo y el tracto gastrointestinal, apoyando su posible papel como reguladora del sistema circadiano. Además, en el encéfalo se encuentran ambos (*ghs-r1a* y *gper1b*) en localizaciones relacionadas con áreas fotosensibles y otras áreas asociadas con la regulación de la ingesta y el balance energético, demostrando la conexión anatómica entre la homeostasis energética y el sistema circadiano. Por otro lado, un análisis realizado mediante PCR cuantitativa mostró que existe un patrón de expresión rítmico diario de ghrelina y su receptor en hipotálamo y tracto gastrointestinal, con sus acrofases en fase con los genes *per*. Por su parte, los niveles plasmáticos de cortisol, medidos mediante ELISA, muestran un ritmo diario de concentración con su máximo antes del inicio de la fase activa apoyando un posible papel de "hormona del despertar", como se ha descrito para otros vertebrados.

Finalmente, se analizó el impacto de ambas hormonas sobre la funcionalidad del oscilador hepático del carpín mediante estudios *in vivo* y cultivos organotípicos. Los resultados obtenidos muestran que, en carpines mantenidos en presencia de un ciclo luz/oscuridad y horario fijo de alimentación, éste es un oscilador funcional en fase con los demás, previamente estudiados por nuestro grupo de investigación. *In vitro*, el único gen que mantiene la ritmidad diaria es *gper1b* que presenta una amplitud disminuida, lo que indica la necesidad de señales fisiológicas para su

mantenimiento. Este oscilador, además, es sensible a la ghrelina y los glucocorticoides. En el caso de la ghrelina, en el hígado *in vitro* se induce la expresión de todos los genes reloj analizados a través de sus receptores y vía PLC-PKC y, parcialmente, AC-PKA. Los glucocorticoides inducen la expresión de los genes *per*, reprimen *gbmal1a* y *gclock1a*, y restablecen parcialmente la ritmidad de todos los genes reloj analizados en hígado *in vitro* tras un tratamiento de 2 h con dexametasona, indicando su importancia como regulador del funcionamiento del oscilador hepático del carpín.

Los resultados obtenidos en la presente Tesis demuestran que el sistema circadiano del carpín está formado por osciladores localizados por todo el organismo que trabajan sincronizadamente y en fase, sin haberse localizado hasta ahora un oscilador maestro. Además, se muestra que el hígado en el carpín es sensible a señales procedentes de distintas áreas del organismo (incluyendo señales de estrés y de status energético) y se pone de manifiesto la relevancia de la comunicación entre el sistema endocrino y el sistema circadiano.

Palabras clave: teleósteos, sistema circadiano, genes reloj, ghrelina, glucocorticoides.

Publicaciones de la Tesis

Enlace al documento completo: <http://eprints.ucm.es/42957/1/T38845.pdf>

Sánchez-Bretaña A, Blanco AM, Alonso-Gómez AL, Delgado MJ, Kah O., Isorna E. (2017a). Ghrelin induces clock gene expression in the liver of goldfish *in vitro* via protein kinase C and protein kinase A pathways. *Journal of Experimental Biology.* 220:1295-1306.

Sánchez-Bretaña A, Callejo M, Alonso-Gómez AL, Delgado MJ and Isorna E. (2016). Performing a hepatic timing signal: glucocorticoids induce *gper1a* and *gper1b* expression and repress *gclock1a* and *gbmal1a* in the liver of goldfish. *Journal of Comparative Physiology Part B.* 186(1):73-82.

Sánchez-Bretaña A, Blanco AM, Kah O, Unniappan S, Gueguen M-M, Bertucci JI, Alonso-Gómez AL, Valenciano AI, Isorna E and Delgado MJ. (2015a). *In situ* localization and rhythmic expression of ghrelin and ghs-r1 ghrelin receptor in the brain and gastrointestinal tract of goldfish (*Carassius auratus*). *PLOS One.* 10(10): e0141043.

Sánchez-Bretaña A, Gueguen M-M, Cano-Nicolau J, Kah O, Alonso-Gómez AL, Delgado MJ., Isorna E. (2015b). Anatomical distribution and circadian daily profile of *gper1b* gene expression in forebrain and peripheral structures of goldfish (*Carassius auratus*). *Chronobiology International.* 32(7): 889-902.

Sánchez-Bretaña A, Alonso-Gómez AL, Delgado MJ., Isorna E. (2015c). The liver of goldfish as a component of the circadian system: integrating a network of signals. *General and Comparative Endocrinology.* 221:213-6.

Sánchez-Bretaña A, Alonso-Gómez AL, Delgado MJ, Kah O, Isorna E. Clock genes expression in liver of goldfish *in vivo*, *in vitro* and synchronization by glucocorticoids. En proceso de corrección.

Sánchez-Bretaña A, Blanco AM, Alonso-Gómez AL, Delgado MJ, Isorna E. (2017b). Ghrelin modifies clock genes expression in the liver of goldfish via PLC-PKC pathway *Advances in Comparative Endocrinology.* Volume 8. 978-84-16356-88-1. Pp 191-193.

Sánchez-Bretaña A, Callejo M, Gómez-Salamanca J, Alonso-Gómez AL, Delgado MJ., Isorna E. (2014). Cortisol treatment induces the expression of *gPer1a* in *Carassius auratus*: *in vitro* and *in vivo* evidence. *Advances in Comparative Endocrinology.* Volume 7. Publicacion i edicions de la universitat de Barcelona. Eds. I Navarro, J Gutiérrez y E Capilla. ISBN: 974- 84-475-3851-5. Pp 149-152.